

## 薬剤耐性腫瘍に対する薬剤標的分子抑制ベクターによる抗腫瘍効果増感治療の試み

(文責:呼吸器外科 黄 政龍)

近年の分子生物学的癌研究の進歩により、様々な癌関連遺伝子やバイオマーカーの機能が明らかとなってきた。肺癌でも多くの遺伝子やバイオマーカーが抗腫瘍剤の感受性に関わっていることが判明してきた。例えば、epidermal growth factor receptor(EGFR)の遺伝子変異は、本邦における肺腺癌の約 40%にみられる。このような EGFR 変異肺癌は、gefitinib や erlotinib などの EGFR 特異的チロシンキナーゼ拮抗剤(EGFR-TKI)が有効であることが認められ、現在広く臨床実用されている。また、thymidylate synthase (TS)の腫瘍内発現は、UFT や S-1 などの 5-FU 系抗腫瘍剤の感受性に関わることが、肺癌だけでなく消化器癌など他の固形癌でも広く知られている。TS は細胞増殖に必須の酵素であり、5-FU 系抗腫瘍剤の標的分子である。そして、一般に TS 低発現腫瘍は 5-FU 系抗腫瘍剤に対して感受性であるが、TS 高発現腫瘍は 5-FU 耐性であることがこれまで多く報告されている。抗腫瘍剤関連バイオマーカーとしてはこの他に、excision repair cross-complementing (ERCC)-1 の腫瘍内発現がシスプラチンなどのプラチナ系抗腫瘍剤に、class III beta-tubulin の腫瘍内発現がタキサン系抗腫瘍剤の感受性に関与することが報告されている。以上のようなこれまでの基礎的及び臨床的研究から、これらの抗腫瘍剤関連バイオマーカーを評価することにより、有効な抗腫瘍剤を選択できうる可能性が開けてきた(個別化化学療法)。しかしながら、これらの薬剤に耐性である悪性腫瘍には、更なる新しい治療法の開発が必要と考えられる。

そこで、私たちはTS高発現である5-FU耐性腫瘍に対して、TS発現を抑制することにより5-FU系抗腫瘍剤の感受性を増感する可能性を求めて基礎的研究を行ってきた。TS発現の抑制の方法として、short hairpin RNA (shRNA)発現タイプのアデノウイルスベクター(Ad-shTS)を作製した。その結果、*in vitro*実験でこのAd-shTSは、TS高発現である5-FU耐性腫瘍に対して、強力なTS発現抑制効果を持続的に示した。そして、Ad-shTSの単独投与でも、5-FU耐性腫瘍に増殖抑制効果がみられた。このことは、TSの発現そのものが腫瘍増殖に必須であることから予想された。更に、Ad-shTSと5-FUの併用投与では、それぞれの単独投与よりもより強い抗腫瘍効果がみられた。そこで、5-FU耐性腫瘍株をヌードマウスに移植し、5-FU耐性の担癌マウスモデルを作製し*in vivo*実験も行った。その結果、5-FU耐性腫瘍 xenograft に対するAd-shTSとS-1の併用投与は、それぞれの単独投与よりもより強い抗腫瘍効果がみられた。病理組織学的検討では、Ad-shTSとS-1の併用投与により強いアポトーシスがみられた。

以上の実験から、TS抑制ベクターと5-FU系抗腫瘍剤の併用療法は、5-FU耐性腫瘍に対する治療戦略になりうる可能性が示された(Int J Oncol 2011;38:355-363)。つまり、TS抑制ベクターを用いることにより、5-FU耐性腫瘍に対する5-FUの抗腫瘍効果が増感されたと考えられる。このよ

うに、薬剤標的分子の発現抑制ベクターによる核酸医療は、薬剤耐性悪性腫瘍に対する新しい治療法の開発につながる可能性を秘めている。